

การติดตามตรวจปรับระดับยาติจอกซันที่ห้พลาในการรักษา

สำหรับผู้ป่วยที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



นางสาว กตวดี ตรีภิรมย์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2538

ISBN 974-631-925-6

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I16524914

**Digoxin Therapeutic Level Monitoring For Patients  
At Chulalongkorn Hospital**



**Miss Pakawadee Sriphiromya**

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Sciences in Pharmacy  
Department of Pharmacy  
Graduate School  
Chulalongkorn University  
1995  
ISBN 974-631-925-6**



**Thesis Title**            Digoxin Therapeutic Level Monitoring For Patients At  
   Chulalongkorn Hospital

**By**                            Miss Pakawadee Sriphiromya

**Department**            Pharmacy

**Thesis Advisor**        Associate Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya,  
   Ph.D.

**Thesis Coadvisor**    Somkiat Sangwatanaroj, MD., Cert. Med.

---

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial  
Fulfillment of the Requirement for the Master's Degree.

*Santi Thoongsuwan*  
.....Dean of Graduate School  
(Associate Professor Santi Thoongsuwan, Ph.D.)

Thesis committee

*Prapapuck Silapachote* Chairman  
.....Chairman  
(Associate Professor Prapapuck Silapachote, M.S.)

*Duangchit Panomvana* Thesis Advisor  
.....Thesis Advisor  
(Associate Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya, Ph.D.)

*S. Sangtherapitikul* Member  
.....Member  
(Associate Professor Sumalee Sangtherapitikul, M.S. in Pharm)

*S. Sirinan* Member  
.....Member  
(Mrs. Sirinan Aiembhugdi, B.Sc. in Pharm)



พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

นางสาวภควดี ศรีภิรมย์ : การติดตามตรวจปรับระดับยาดิจอกซินที่ให้ผลในการรักษาสำหรับผู้ป่วยที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (DIGOXIN THERAPEUTIC LEVEL MONITORING FOR PATIENTS AT CHULALONGKORN HOSPITAL) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร.ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา, อ.ที่ปรึกษาร่วม : นายแพทย์ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์. 89 หน้า ISBN 974-631-925-6

ได้ทำการศึกษาติดตามตรวจปรับระดับยาดิจอกซินที่ให้ผลในการรักษาในผู้ป่วยโรคหัวใจ 83 ราย ซึ่งการกำหนดขนาดที่ใช้รักษาเป็นไปตามขนาดปกติที่แพทย์ใช้อยู่ มีผู้ป่วยจำนวน 49, 30, 4 รายที่ได้รับยาในขนาด 0.25, 0.125 และ 0.125 สลับ 0.25 มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีระดับยาอยู่ในช่วงที่ให้ผลในการรักษา และไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรง มีผู้ป่วยที่มีระดับยาต่ำกว่าระดับที่ให้ผลในการรักษา 28 ราย และมีผู้ป่วยเพียง 1 ราย ที่มีระดับยาสูงกว่าช่วงที่ให้ผลในการรักษา

ได้ทำการศึกษาของกลุ่มของยาที่ให้ร่วมกับยาดิจอกซินในการรักษาโรคหัวใจแก่ผู้ป่วย ได้แก่ กลุ่มยาขับปัสสาวะชนิดที่ไม่ทำให้สูญเสียโปแตสเซียม และชนิดที่ทำให้สูญเสียโปแตสเซียม, กลุ่มยาขยายหลอดเลือด และกลุ่มยา ACEI พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาดิจอกซินเพียงอย่างเดียวมีระดับยาดิจอกซินในซีรัมสูงกว่าผู้ป่วยที่ใช้ดิจอกซินร่วมกับยาขับปัสสาวะชนิดที่ทำให้สูญเสียโปแตสเซียม หรือผู้ป่วยที่ใช้ดิจอกซินร่วมกับยาขับปัสสาวะและยาในกลุ่ม ACEI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ได้ทำการปรับขนาดยาในผู้ป่วยจำนวน 2 ราย ด้วยวิธีทางเภสัชจลนศาสตร์ ปรากฏว่าทำให้ผู้ป่วยมีระดับยาอยู่ในช่วงที่ให้ผลในการรักษา และผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น อาการข้างเคียงที่พบในผู้ป่วย 1 ราย หายไปเมื่อมีการปรับขนาดยา

พบความสัมพันธ์ระหว่างค่าการขจัดดิจอกซินออกทางไต และค่าการขจัดออกของครีเอตินินทางไต ซึ่งสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการทำนายค่าการขจัดออกของดิจอกซินทางไตได้ เมื่อมีการศึกษาเก็บข้อมูลต่อไป

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา .....เภสัชกรรม.....  
สาขาวิชา .....เภสัชกรรมโรงพยาบาลและคลินิก.....  
ปีการศึกษา ..... 2537.....

ลายมือชื่อนิสิต .....ภควดี ศรีภิรมย์.....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....ณ อยุธยา.....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....



## C675137 : MAJOR PHARMACY

KEY WORD: DIGOXIN/ THERAPEUTIC LEVEL MONITORING

MISS PAKAWADEE SRIPHIROMYA : DIGOXIN THERAPEUTIC LEVEL MONITORING FOR PATIENTS AT CHULALONGKORN HOSPITAL. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. DUANGCHIT PANOMVANA NA AYUDHYA, Ph.D., THESIS CO-ADVOSIR : SOMKIAT SANGWATANAROJ, MD., Cert. Med. 89 pp. ISBN 974-631-925-6

Digoxin therapeutic level monitoring was studied in 83 Thai patients. Patients were treated with traditional physician-determined dosage regimen. The number of patients treated with 0.25, 0.125 and 0.125 alternate with 0.25 mg. of digoxin per day were 49, 30 and 4 respectively. Mostly, the serum digoxin concentrations were within the therapeutic ranges. No evidence of serious side effect was found among the eighty-three patients with heart disease included in this study. The number of patients with subtherapeutic range were 28. Only one patient had serum level in the overtherapeutic range.

The significant difference existed between the mean value of measured serum digoxin concentration in the group of patients used digoxin alone as compared to the group of patients used digoxin together with the loop diuretic and the diuretic with ACEI.

When the adjustment of the dosage regimen using pharmacokinetic equations was performed as required in two patients, a good improvement was identified.

The correlation of creatinine clearance and digoxin clearance calculated by the equations was fair. The data should be collected further for better correlated equation.

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....

สาขาวิชา.....เภสัชกรรมโรงพยาบาลและคลินิก.....

ปีการศึกษา.....2537.....

ลายมือชื่อนิต..... Pakawadee Sriphiromya.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... Duangchit Panomvana.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....



## Acknowledgment

I would like to express my profound gratitude to my Advisor Associate Prof. Duangchit Panomvana Na Ayudhya, Ph.D. for her valuable advices, understanding, guidance and encouragement throughout this study.

My sincere appreciation is extended to my thesis co-advisor, Somkiat Sangwatanaroj, M.D. for his interest and suggestions throughout the course of this study.

I am deeply grateful to Ms. Sirinan Aiembhugdi and her staffs in the unit of Toxicology, Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University for providing me the TDx apparatus and their facilities of laboratory.

I also would like to thank all staff members and the other unmentioned names in the Department of Medical, Pharmacy, Toxicology, Cardiological Surgery and Nursing of Chulalongkorn Hospital for their helpful cooperation.

Special thanks are expressed to Abbott Laboratories Ltd. for partial providing the reagent in this research.

I am thankful to the Graduate School, Chulalongkorn University, for granting partial financial support to this project.

This work could not have been completed successfully without the continuous assistance of my sisters especially Miss Eurblarp Sriphiromya and Miss Urawadee Sriphiromya, who are pleased to help me throughout the study.

Finally , I would like to express my infinite thanks and deepest gratitude to my parents for their understanding and great encouragement.



## Contents

	<b>Page</b>
Thai Abstract.....	iv
English Abstract.....	v
Acknowledgments.....	vi
Contents.....	vii
List of Table.....	viii
List of Figures.....	x
Abbreviations.....	xi
<b>Chapter</b>	
I    Introduction.....	1
II   The literatures review.....	4
Digoxin.....	4
Clinical pharmacokinetics.....	6
Therapeutic Drug Monitoring.....	24
Fluorescence polarization immunoassay.....	27
III  Materials and Methods.....	30
Materials.....	30
Methods.....	32
IV  Results and discussion.....	40
V   Conclusion.....	79
References.....	81
Appendices.....	85
Vitae.....	89



## List of Table

Table		Page
I	Agents affecting the pharmacokinetic of digoxin.....	10
II	The drug interactions of digoxin and adverse effects also including the change of the usual pharmacokinetics.....	14
III	Characteristics of patients.....	41
IV	Dose of digoxin.....	45
V	Percentage of patients taking various doses of digoxin.....	46
VI	Percentage of patients taking digoxin with or without other drugs...	46
VII	Percentage of patients taking digoxin with various groups of drug.....	48
VIII	Number of patients with measured digoxin level within various sub ranges.....	49
IX	Percentage of patients showing clinical improvement in each group of digoxin serum concentration ranges.....	50
X	Comparison of the measured serum digoxin level in digoxin alone group and digoxin with loop diuretic group.....	54
XI	Comparison of the measured serum digoxin level in digoxin alone group and digoxin with potassium sparing diuretic group.....	55
XII	Comparison of the measured serum digoxin level in digoxin alone group and digoxin with vasodilator group.....	56
XIII	Comparison of the measured serum digoxin level in digoxin alone group and digoxin with diuretic and ACEI.....	57
XIV	Measured digoxin steady state level in patient aged 20-60 years after taking digoxin 0.125 mg. per day.....	58
XV	Measured digoxin steady state level in patient aged above 60 year after taking digoxin 0.125 mg. per day.....	60



### List of Table (Continuing)

<b>Table</b>	<b>Page</b>
XVI	Comparison of the measured digoxin steady state level between patient aged 20-60 years and above 60 years after taking digoxin 0.125 mg per day..... 60
XVII	Measured digoxin steady state level in patient aged <20 years after taking digoxin 0.25 mg. per day..... 61
XVIII	Measured digoxin steady state level in patient aged 20-60 years after taking digoxin 0.25 mg. per day..... 62
XIX	Measured digoxin steady state level in patient aged above 60 years after taking digoxin 0.25 mg. per day..... 64
XX	Comparison of the measured digoxin steady state level between patient aged <20 years, 20-60 years and above 60 years after taking digoxin 0.25 mg. per day..... 64
XXI	Measured digoxin steady state level in patient aged 20-60 years after taking digoxin 0.125 alternate with 0.25 mg. per day..... 65
XXII	Measured digoxin steady state level in patient aged above 60 years after taking digoxin 0.125 alternate with 0.25mg. per day..... 66
XXIII	Predicted and measured serum digoxin concentrations in patients... 67
XXIV	Dosage regimen along with the measured serum digoxin levels before and after an adjustment in five patients..... 71
XXV	The range of serum creatinine clearance along with the number of patients and the percentage..... 72
XXVI	The ranges of creatinine clearance along with the number of patients and the percentage..... 73
XXVII	Comparison of the creatinine clearance, digoxin clearance and the volume of distribution in eighty-three patients..... 75



## List of Figures

Figure		Page
1.	A diagram of molecular structure of digoxin.....	5
2.	Digoxin Metabolic Pathways.....	8
3.	Percentage of patients taking digoxin alone and digoxin with other drug.....	46
4.	Number of patients taking various drug group with digoxin.....	48
5.	Comparison between the measured and predicted serum digoxin concentration.....	69
6.	The linear regression of digoxin clearance and creatinine clearance.....	78

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## Abbreviations

ACEI	=	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors
%	=	per cent
CHF	=	Congestive Heart Failure
d	=	day
dl	=	deciliter
hr	=	hour
kg	=	kilogram
L	=	liter
mcg	=	microgram
mg	=	milligram
min	=	minute
ml	=	milliliter
ng	=	nanogram
Vd	=	Volume of distribution
tab	=	tablet
M	=	Male
F	=	Female
TBW	=	Total Body Weight
IBW	=	Ideal Body Weight